

## 肝組織内微量元素の画像解析からみた C型肝細胞癌発癌メカニズムの検討

### The investigation of hepatocarcinogenesis caused by hepatitis C virus using an image analysis of liver tissue trace elements

木下 秘我<sup>a</sup>、林 祥剛<sup>a</sup>、大東 琢治<sup>b</sup>  
Hisoka Kinoshita<sup>a</sup>, Yoshitake Hayashi<sup>a</sup>, Takuji Ohigashi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>神戸大学、<sup>b</sup>高輝度光科学研究センター  
<sup>a</sup> Kobe University, <sup>b</sup> JASRI

#### アブストラクト

近年、C型肝炎による肝線維化や発癌過程において、微量元素の関与が報告されている。そこで、関心領域型走査型蛍光X線顕微鏡を用い、正常肝、C型肝炎硬変、C型肝炎肝細胞癌組織内の微量元素の含有量および組織内分布を解析した。Fe、Cuは明らかに組織の状態により一定の傾向を持った分布パターンを示し、その局在から肝線維化、発癌への関与が推測された。

#### Abstract

Overload or deficiency of the metal elements can lead to hepatic fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) due to hepatitis C virus (HCV). The distribution and amounts of metal elements, Copper, Iron and Zinc, in the 5 $\mu$ m-thick paraffin-embedded sections of normal liver, liver cirrhosis and HCC were analyzed and estimated by two-dimensional mapping of metal elements using scanning X-ray fluorescent microscope. The present study showed that the distribution of Iron and Copper had a definite pattern, so they must be strongly related to the liver fibrosis and the hepatocarcinogenesis due to HCV.

#### 背景と研究目的：

近年、C型肝炎による肝線維化や発癌過程において酸化ストレスを励起する微量元素の関与が示唆されている。しかし、これらの微量元素の含有量、組織内分布についてはほとんど検討がなされていない。

今回、肝組織内微量元素の含有量を放射光を用いて測定するとともに、二次元データをCCD画像と対比することで組織分布パターンを解明し、肝細胞癌発癌過程での微量元素の関与について検討したので報告する。

#### 実験：

正常肝、C型肝炎陽性肝硬変およびC型肝炎陽性肝細胞癌の外科切除材料病理組織パラフィン包埋標本を5 $\mu$ mに薄切し、東レのカプトン紙に載せ、走査型蛍光X線顕微鏡を用いて、微量元素(Fe, Cu, Zn)の定量と二次元マッピングを行った。

#### 結果：

##### ① 正常肝 (Fig.1.)

Feは、グリソン鞘周辺いわゆるZone1に集積し、中心静脈に近づくに連れ減少する傾向があった。また、X線顕微鏡像でも分布パターンに

よりグリソン鞘の形状を推測することが可能であった。

Cuは、一見一様な分布に見えるが、よく見ると中心静脈付近いわゆるZone3にやや集積している傾向があった。

Znは、Fe、Cuと異なり、均一なパターンを示した。

##### ② 肝硬変 (Fig.2.)

Feは、偽小葉辺縁に集積し、偽小葉ごとの集積に差を認めた。また、線維隔壁には集積は認めなかった。

Cuは、線維隔壁を裏打ちするように偽小葉辺縁に集積を認めた。また、Feと同様に線維隔壁には集積は認めなかった。

Znは、正常肝と同様、均一なパターンを示した。

##### ③ 肝細胞癌 (Fig.3.)

Feは、一定の分布を示さなかった。

Cuは、分布は一様ではなく、部位による集積の差を認めた。

Znは、正常肝、肝硬変と同様、均一なパターンを示した。

##### ④ Znの病変別定量 (Table.1.)

正常肝が最も高く、肝硬変、肝細胞癌では減少していた。

考察：

今回、正常肝、肝硬変および肝細胞癌組織の微量元素の分布を世界で初めて画像化することに成功した。

Cu、Fe は明らかに組織の状態により一定の傾向を持った分布パターンを示し、その局在から肝線維化、発癌への関与が推測された。

今後の課題：

今後は測定をマイクロ方向に進め、微量元素の細胞内局在を明らかにし、肝線維化、発癌における役割を解明したい。

参考文献：

Silva I et al., Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: Clinical and histological study (J. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 20: 343-48)

Poo J et al., Diagnostic value of the copper/zinc ratio in hepatocellular carcinoma: a case control study (J. Gastroenterol. 2003; 38: 45-51)

キーワード：

C型肝炎、肝細胞癌、微量元素

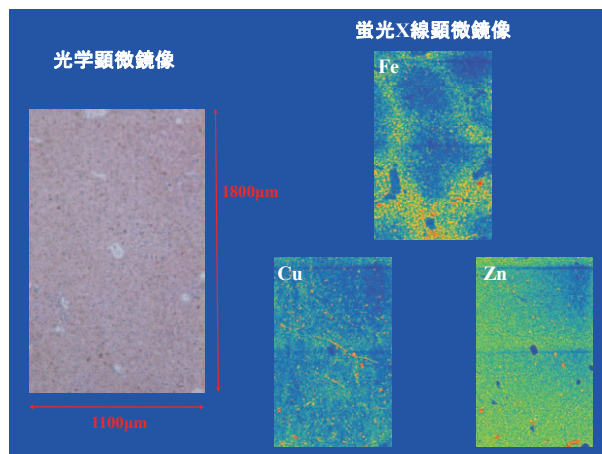


Fig.1. 正常肝組織の微量元素分布

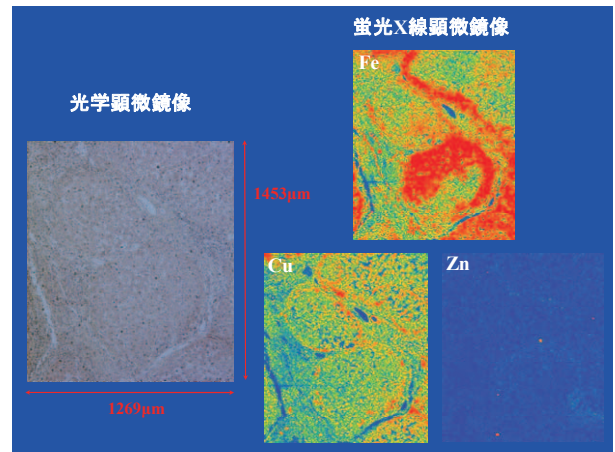


Fig.2. 肝硬変組織の微量元素分布

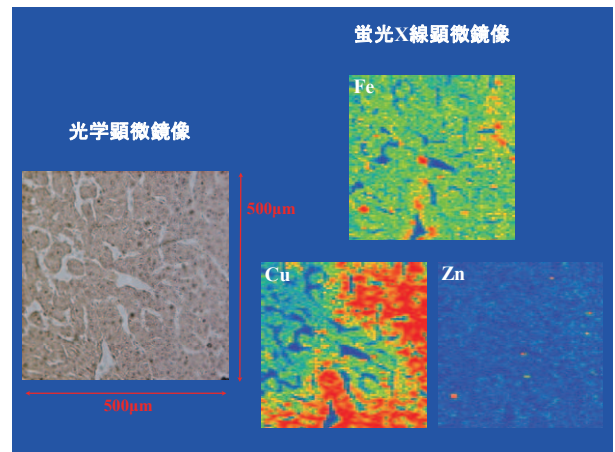


Fig.3. 肝細胞癌組織の微量元素分布

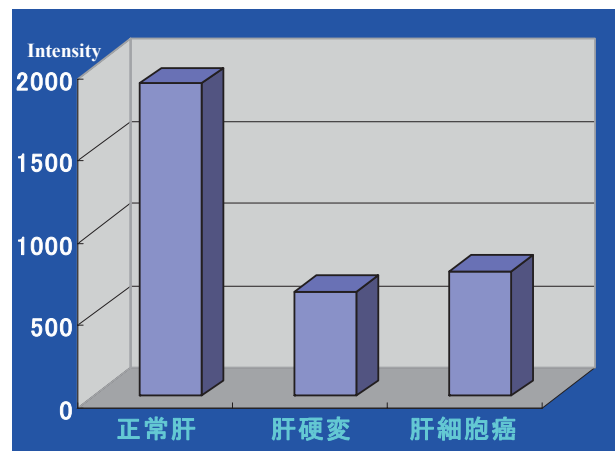


Table.1. Zn の病変別定量